

PCT

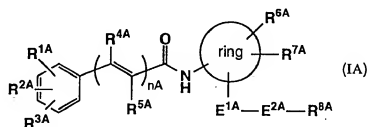
世界的な所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/165, 31/195, 31/215, 31/41, 31/44, C07C 235/56, C07D 213/75</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/07357 (43) 国際公開日 1999年2月18日 (18.02.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03484 (22) 国際出願日 1998年8月5日 (05.08.98) (30) 優先権データ 特願平9/214960 1997年8月8日 (08.08.97) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田嶋久男 (TAJIMA, Hisao) [JP/JP] 中山孝介 (NAKAYAMA, Yoshinuke) [JP/JP] 福島大吉 (FUKUSHIMA, Daikichi) [JP/JP] 〒618-8385 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 大家邦人, 外 (OHIE, Kunihiisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, JP ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), エーラシ ア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NI, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: <math>\gamma</math>-TYPE REGULATORS FOR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (54) 発明の名称 ベルオキシソーム増殖薬活性化受容体<math>\gamma</math>型調節剤 (57) Abstract <math>\gamma</math>-Type regulators for peroxisome proliferator-activated receptor which contain as the active ingredient compounds represented by general formula (IA), nontoxic salts thereof, or hydrates of the same: wherein R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup> and R<sup>3A</sup> represent each H, alkyl, alkoxy, halogeno, CF<sub>3</sub>, nitro, etc.; R<sup>4A</sup> and R<sup>5A</sup> represent each H or alkyl; R<sup>6A</sup> and R<sup>7A</sup> represent each H, alkyl, alkoxy, halogeno, CF<sub>3</sub>, nitro, etc.; E<sup>1A</sup> represents O or S; E<sup>2A</sup> represents allylene; the ring moiety represents a benzene or pyridine ring and nA is 0 or 1. Because of having the activity of regulating the peroxisome proliferator-activated receptor, the compounds of general formula (IA) are useful as hypoglycemic agents, lipid-lowering agents and preventives and/or remedies for diseases caused by metabolic errors, such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia, hyperlipidemia, arteriosclerosis, hypertension, circulatory diseases and hyperphagia.</p> <div data-bbox="484 794 899 905"> <p>(IA)</p> </div>		

## (57)要約

一般式 (I A) :



(式中、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>3A</sup>はH、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、ニトロ基等；R<sup>4A</sup>、R<sup>5A</sup>はH、アルキル基；R<sup>6A</sup>、R<sup>7A</sup>は、H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、ニトロ基等；E<sup>1A</sup>はO、S；E<sup>2A</sup>はアルキレン；ring部はベンゼン環、ピリジン環；nAは0または1)で示される化合物、それらの非毒性塩またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体γ型制御剤。

一般式 (I A) の化合物は、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体を制御する活性を有し、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、抗コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症の予防および/または治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グルナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE ジョージア	LV ラトヴィア	TD チャド
BB ベルギー	GH ガナ	MC モナコ	TC トーゴ
BB ハルバドス	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML モリゾル	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NI ニカラガ	ZW ジンバブエ
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KF ケルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KG 韓国	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KH カンボジア	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	
ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール	

## 明 細 書

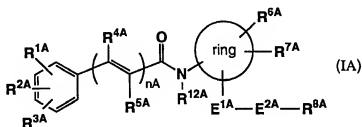
ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ 型制御剤

5

## 技術分野

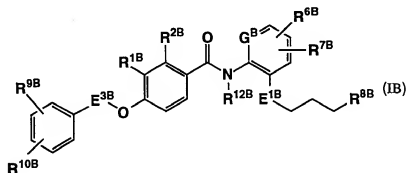
本発明は一般式（I A）で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ 型制御剤、および一般式（I B）で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物に関する。

10 さらに詳しくは、一般式（I A）



（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ 型制御剤、および一般式（I B）

15



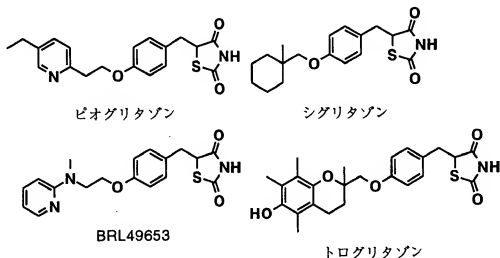
(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物に関する。

5

#### 背景技術

最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor; 以下、PPAR受容体と略記する。)が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種からcDNAがクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見出され、哺乳類では $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ の3種類が知られている (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Gene Expression, 4, 281 (1995); Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996); Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照)。さらに、 $\gamma$ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 $\alpha$ 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 $\delta$ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology, 137, 354-366 (1996) 参照)。

ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。



また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つがP P A R  $\gamma$  受容体であり、P P A R  $\gamma$  の転写活性を増大させることが判明している

- 5 (Endocrinology, **137**, 4189-4195 (1996); Cell, **83**, 803-812 (1995); Cell, **83**, 813-819 (1995); J. Biol. Chem, **270**, 12953-12956 (1995) 参照)。

従って、P P A R  $\gamma$  の転写活性を増大させるP P A R  $\gamma$  活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。

- 核内受容体P P A R  $\gamma$  は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem, **272**,  
 10 5637-5670 (1997)およびCell, **83**, 803-812 (1995) 参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, **349**, 952 (1997) 参照)。従って、P P A R  $\gamma$  を活性化するのみならずP P A R  $\gamma$  蛋白質自身の発現を増加させる薬剤、逆に、  
 15 P P A R  $\gamma$  活性を抑制したり、P P A R  $\gamma$  蛋白質自身の発現を減少したりできる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。

これらのことから PPAR $\gamma$  受容体の活性化剤（アゴニスト）、その転写活性を抑制するアンタゴニスト、また蛋白自身の発現を増加あるいは抑制できる PPAR $\gamma$  蛋白発現制御剤は、糖尿病、肥満、シンドローム X、抗コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、  
5 循環器系疾患、過食症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

一般式（I A）で示される本発明化合物の一部は、特開昭 61-126061 号、特開平 1-156950 号、特開平 1-139558 号および特開昭 64-85954 号明細書で開示されており、特開昭 61-126061 号明細書では、ホスホリパーゼ阻害活性、ロイコトリ  
10 エン拮抗活性（アレルギー性各種疾患、血栓症、炎症等の治療）、5  $\alpha$ -リダクターゼ阻害活性（前立腺肥大症、脱毛症、アクネの予防および／または治療剤）、アルドース還元酵素阻害活性（糖尿病合併症の予防および／または治療剤）を有していることが記載されており、特開平 1-156950 号、特開平 1-139558 号および特開昭 64-85954 号明細書では 5  $\alpha$ -リダクターゼ阻害活性を有してい  
15 ることが記載されている。

#### 発明の開示

本発明者らは、PPAR $\gamma$  型受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I A）で示される本発明化合物が目的を達  
20 成することを見出し、本発明を完成した。

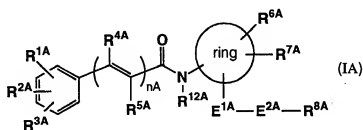
また、一般式（I A）で示される化合物が、PPAR $\gamma$  型受容体の制御作用、血糖降下作用および脂質低下作用を有しているとの知見は、これまで全く報告されておらず、今回初めて見出されたものである。また、一般式（I A）で示される化合物の一部はホスホリパーゼ阻害活性、ロイコトリエン拮抗活性、  
25 5  $\alpha$ -リダクターゼ阻害活性、アルドース還元酵素阻害活性を有していること

は公知であるが、これらのことからPPAR $\gamma$ 型受容体の制御作用が予想されるものではない。

本発明は、

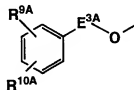
1) 一般式 (IA)

5



(式中、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>およびR<sup>3A</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>1</sub>～8アルキル基、C<sub>1</sub>～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、

10 ニトロ基または一般式



(式中、R<sup>9A</sup>およびR<sup>10A</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>1</sub>～8アルキル基、C<sub>1</sub>～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基、-C<sub>1</sub>～4アルキレン-C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基、またはニトロ基を表わし、E<sup>3A</sup>はC<sub>1</sub>～4アルキレン基を表わす。)を表わし、R<sup>4A</sup>およびR<sup>5A</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>～4アルキル基を表わし、

20 R<sup>6A</sup>およびR<sup>7A</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>1</sub>～8アルキル基、C<sub>1</sub>

～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C3～8シクロアルキル基、—C1～4アルキレン—C3～8シクロアルキル基、またはニトロ基を表わし、

R<sup>8A</sup>はCOOR<sup>11A</sup>基（基中、R<sup>11A</sup>は水素原子またはC1～4アルキル基

5 を表わす。）または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

E<sup>1A</sup>は酸素原子または硫黄原子を表わし、

E<sup>2A</sup>はC1～8アルキレン基を表わし、



10

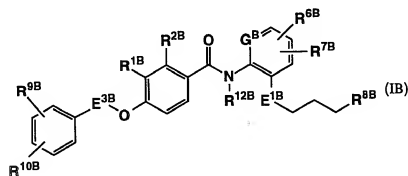
はベンゼン環またはピリジン環を表わし、

R<sup>12A</sup>は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、

nAは0または1を表わす。）で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容

15 体γ型制御剤、

2) 一般式 (IB)





(式中、 $R^{1B}$ および $R^{2B}$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはニトロ基を表わし、

- 5  $R^{6B}$ 、 $R^{7B}$ 、 $R^{9B}$ および $R^{10B}$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シクロブチルメチル基、またはニトロ基を表わし、

$R^{8B}$ は $COOR^{11B}$ 基(基中、 $R^{11B}$ は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

$E^{1B}$ は酸素原子または硫黄原子を表わし、

- 10  $E^{3B}$ は $C1\sim4$ アルキレン基を表わし、

$G^B$ は窒素原子または炭素原子を表わし、

$R^{12B}$ は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。

ただし、

- 1)  $R^{8B}$ が $COOR^{11B}$ を表わし、かつ $G^B$ が炭素原子を表わし、かつ $R^{6B}$   
15 および $R^{7B}$ が同時に水素原子を表わし、かつ $R^{12B}$ が水素原子を表わし、かつ $R^{1B}$ および $R^{2B}$ が同時にメチル基または塩素原子を表わすとき、 $R^{9B}$ および $R^{10B}$ は $C5\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、またはニトロ基を表わす。

- 2)  $G^B$ が炭素原子を表わし、かつ $R^{6B}$ および $R^{7B}$ のどちらか一方が水素原子を表わし、もう一方が水素原子、 $C1\sim6$ アルキル基、 $C1\sim6$ アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基を表わすとき、 $R^{1B}$ および $R^{2B}$ は水素原子を表わさない。) )
- 20

で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物、および

- 3) 一般式(I B)で示される化合物、およびそれらの非毒性塩の製造方法に  
25 関する。

## 発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれ、またアルケニレン基中の二重結合は、

- 5 E、ZおよびE Z混合物であるものが含まれる。分岐鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体（光学異性体）も含まれる。

- 一般式（I A）中、 $R^4A$ 、 $R^5A$ 、 $R^{11A}$ 、 $R^{12A}$ によって表わされるC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびそれらの異性体基を表わす。

一般式（I A）中、 $R^1A$ 、 $R^2A$ 、 $R^3A$ 、 $R^6A$ 、 $R^7A$ 、 $R^9A$ 、 $R^{10A}$ によって表わされるC 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基を表わす。

- 15 一般式（I A）中、 $R^1A$ 、 $R^2A$ 、 $R^3A$ 、 $R^6A$ 、 $R^7A$ 、 $R^9A$ 、 $R^{10A}$ によって表わされるC 1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体を表わす。

- 一般式（I A）中、 $E^3A$ によって表わされるC 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基を表わす。

- 一般式（I A）中、 $E^2A$ によって表わされるC 1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式（I A）中、 $R^1A$ 、 $R^2A$ 、 $R^3A$ 、 $R^6A$ 、 $R^7A$ 、 $R^9A$ 、 $R^{10A}$

によって表わされるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、酸素原子およびヨウ素原子である。

- 一般式 (I A) 中、 $R^{6A}$ 、 $R^{7A}$ 、 $R^{9A}$ 、 $R^{10A}$ によって表わされる C 3 ~ 8 シクロアルキル基、および -C 1 ~ 4 アルキレン-C 3 ~ 8 シクロアルキル基中の C 3 ~ 8 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基である。

- 一般式 (I A) 中、 $R^{6A}$ 、 $R^{7A}$ 、 $R^{9A}$ 、 $R^{10A}$ によって表わされる -C 1 ~ 4 アルキレン-C 3 ~ 8 シクロアルキル基中の C 1 ~ 4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式 (I B) 中、 $R^{11B}$ 、 $R^{12B}$ によって表わされる C 1 ~ 4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基を表わす。

- 一般式 (I B) 中、 $R^{1B}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{7B}$ 、 $R^{9B}$ 、 $R^{10B}$ によって表わされる C 1 ~ 8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基を表わす。

- 一般式 (I B) 中、 $R^{1B}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{7B}$ 、 $R^{9B}$ 、 $R^{10B}$ によって表わされる C 1 ~ 8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体基を表わす。

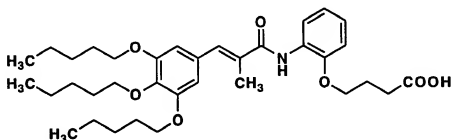
一般式 (I B) 中、 $R^{1B}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{7B}$ 、 $R^{9B}$ 、 $R^{10B}$ によって表わされるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、酸素原子およびヨウ素原子である。

- 一般式 (I B) 中、 $E^{3B}$ によって表わされる C 1 ~ 4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基を表わす。

本発明に含まれる一般式 (I A) で示される化合物の例としては、実施例に記載された化合物および特開昭 61-126061 号、特開平 1-156950 号、特開平 1-139558 号および特開昭 64-85954 号明細書に記載された化合物が含まれる。

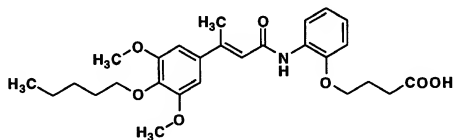
より好ましい化合物として、

- 5 化合物 1：4-(2-(3, 4, 5-トリベンチルオキシ- $\alpha$ -メチルシンナモイルアミノ)フェノキシ)ブタン酸 (特開昭 64-85954 号明細書、実施例 1-16 記載化合物)



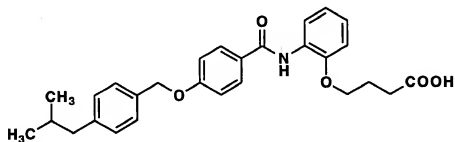
10

- 化合物 2：4-(2-(3, 5-ジメトキシ-4-ベンチルオキシ- $\beta$ -メチルシンナモイルアミノ)フェノキシ)ブタン酸 (特開昭 64-85954 号明細書、実施例 1-1 記載化合物)

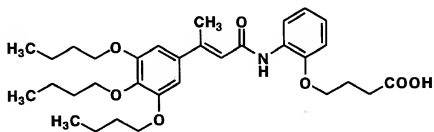


15

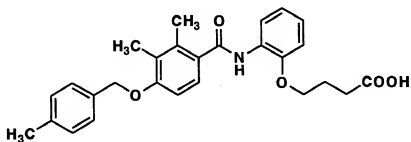
- 化合物 3：4-(2-(4-(4-イソブチルベンジルオキシ)ベンゾイルアミノ)フェノキシ)ブタン酸 (特開平 1-139558 号明細書、実施例 1 記載化合物)



- 化合物 4 : 4 - ( 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリプロキシ -  $\beta$  - メチルシンナモイル  
5 アミノ ) フェノキシ ) ブタン酸 (特開昭 64-85954 号明細書、実施例 1 - 8 記載  
化合物)

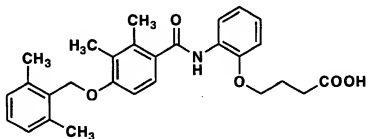


- 10 化合物 5 : 4 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メチルベンジルオキシ ) - 2 , 3 - ジメチ  
ルベンゾイルアミノ ) フェノキシ ) ブタン酸 (特開平 1-156950 号明細書、実施  
例 2 ( d ) 記載化合物)



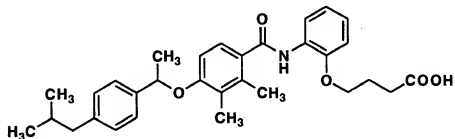
化合物 6 : 4 - ( 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルベンジルオキシ ) - 2 , 3 - ジメチルベンゾイルアミノ ) フェノキシ ) ブタン酸 ( 特開平 1-156950 号明細書、実施例 2 ( e ) 記載化合物 )

5



化合物 7 : 4 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 4 - イソブチルフェニル ) エトキシ ) - 2 , 3 - ジメチルベンゾイルアミノ ) フェノキシ ) ブタン酸 ( 特開平 1-156950

10 号明細書、実施例 2 ( o ) 記載化合物 )



、およびそれらの非毒性塩および水和物が挙げられる。

15

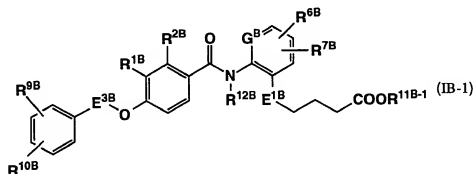
[本発明化合物の製造方法]

一般式 ( I A ) で示される本発明化合物は、特開昭 61-126061 号、特開平 1-156950 号、特開平 1-139558 号および特開昭 64-85954 号明細書に記載された方法、

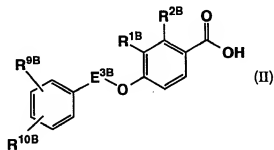
またはそれに準じて製造することができる。

一般式 (I A) で示される化合物の一部である一般式 (I B) で示される化合物は例えば、以下の方法によって製造することができる。

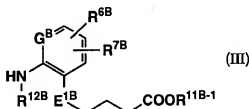
- (1) 一般式 (I B) で示される化合物のうち、 $R^{8B}$  が  $COOR^{11B-1}$  で示される化合物、すなわち、一般式 (I B-1)



- (式中、 $R^{11B-1}$  は C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

5 前記アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 10 (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド等）と $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- 20 (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒド

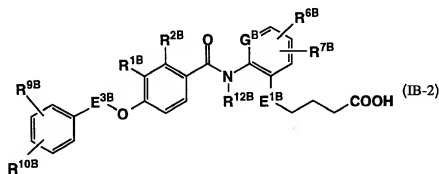


ロフラン等)中、相当するアミンと0~40℃で反応させることにより行なわれる。

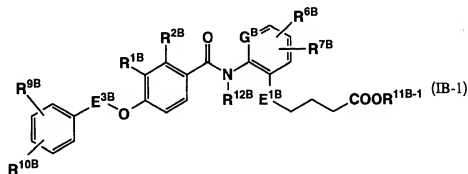
- (3) 縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[(3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド(EDC)、  
 5 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)等)を混合して用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)を用いるか、または用いないで、縮合剤を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

- 15 (2) 一般式(1B)で示される化合物のうち、R<sup>8B</sup>がCOOHで示される化合物、すなわち、一般式(1B-2)



- 20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式(1B-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をケン化反応に付すことにより製造することができる。

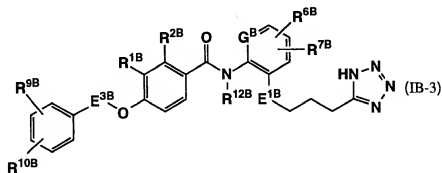
5 前記ケン化反応は公知であり、例えば、

1) 水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、エタノール、メタノール等)またはそれらの混合溶媒中、アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等)の水溶液を用いるか、

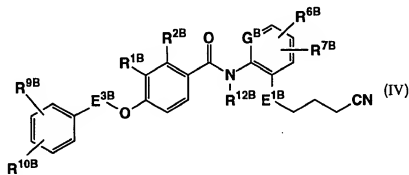
10 2) アルカノール(メタノール、エタノール等)中、上記のアルカリを用いて無水条件で行なわれる。これらの反応は通常 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

(3) 一般式(IB)で示される化合物のうち、 $R^8B$ が1H-テトラゾール-5-イル基で示される化合物、すなわち、一般式(IB-3)

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IV)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、アジドを反応させることにより製造することができる。

上記反応は公知であり、例えば、無水条件下、不活性有機溶媒（ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等）中、弱酸（ピリジウムクロリド、塩化アンモニウム、ジメチルアニリンの塩酸塩等）の存在下、アジド（アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、アジ化カリウム等）を用いて加熱することにより、行なわれる。

一般式 (II)、一般式 (III) および一般式 (IV) で示される化合物は、特開昭 61-126061 号、特開平 1-156950 号、特開平 1-139558 号および特開昭 64-85954 号明細書に記載された方法、またはそれに準じて製造することができる。

本明細書に記載した化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は非毒性でかつ水溶性であるものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールア

20

ミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

本明細書に記載した本発明化合物またはその非毒性の塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

5

#### 産業上の利用可能性

##### [毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であると考えられる。

10

##### [効果]

一般式（I A）で示される本発明化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物は、PPAR $\gamma$ 型受容体を制御する作用を有しており、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、抗コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

15

##### [医薬品への適用]

一般式（I A）および一般式（I B）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身のまたは局所的に、経口または非経口の形で投与される。

20

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与さ

25

れる。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 5   本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服溶液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 10   このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、  
15   溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 20   経口投与のための内服溶液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有  
25   していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまた

- はそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。
- 10 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。
- スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸
- 15 ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

#### 発明を実施するための最良の形態

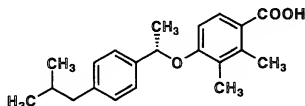
- 20 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- 25 NMR の箇所を示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

#### 参考例 1

4 - ( (1S) - 1 - (4-イソブチルフェニル) エトキシ) - 2, 3-ジメチル安息香酸



5

4 - ( (1RS) - 1 - (4-イソブチルフェニル) エトキシ) - 2, 3-ジメチル安息香酸 (11.4 g、特開平 1-156950 号明細書記載の方法で製造した。) および (+) - 2-アミノ-1, 2-ジフェニルエタノール (7.46 g、(+)

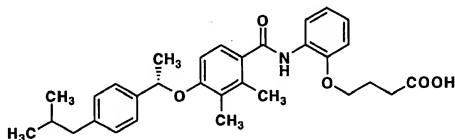
ADPEと略す) をアセトニトリル (400 ml) に溶解し、一晚放置した。生成した結晶をろ別し、アセトニトリルで洗浄した。得られた結晶をアセトニトリルを用いて、更に 3 回、再結晶を行ない、カルボン酸と (+) ADPE の錯体 (8.23 g) を得た。得られた錯体を 0.5 N 塩酸 (150 ml) で処理後、酢酸エチル (130 ml) で抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (4.77 g) を得た。

15  $[\alpha]_D = -15.0^\circ$  (c=1.04, CHCl<sub>3</sub>)。

#### 実施例 1

4 - (2 - (4 - ( (1S) - 1 - (4-イソブチルフェニル) エトキシ) - 2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ) フェノキシ) ブタン酸

20



- 参考例 1 で製造した化合物 (1.14 g)、4-(2-アミノフェノキシ)ブタン酸・エチルエステル (1.63 g) およびジアミノピリジン (85.4 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド (865 mg) を加え、一晚還流した。反応混合溶液を水冷し、1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、標題化合物のエチルエステル体 (1.25 g) を得た。
- 10 エチルエステル体をジメトキシエタン (16 ml) に溶解し、1 N 水酸化リチウム水溶液 (7 ml) を加え、60℃で 1 時間攪拌した。反応混合溶液を水冷し、1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1→1：1) で精製し、ヘキサン
- 15 とエーテルの混合溶媒で結晶化を行ない、本発明化合物 (980 mg) を得た。
- $[\alpha]_D = -38.3^\circ$  ( $c=1.045$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (3)

実施例 1 と同様の目的の操作を行ない、以下の本発明化合物を得た。

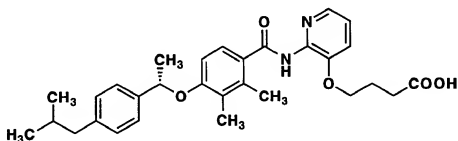
20

#### 実施例 1 (1)

4-(2-(4-(1S)-1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ)-



2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ピリジン-3-イルオキシ)ブタン酸

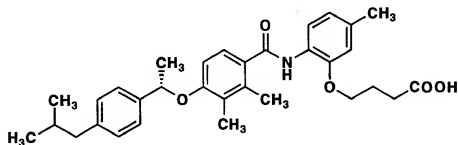


5 TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.00 (1H, d, J=5.5Hz), 7.30-6.95 (8H, m), 6.60 (1H, d, J=8.5Hz), 5.30 (1H, q, J=7.5Hz), 4.10 (2H, t, J=5.7Hz), 2.55-2.40 (7H, m), 2.30 (3H, s), 2.10 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.65 (3H, d, J=7.5Hz), 0.90 (6H, d, J=6.5Hz)。

#### 10 実施例 1 (2)

4-(2-(4-(1S)-1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ)-2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)-5-メチルフェノキシ)ブタン酸



15

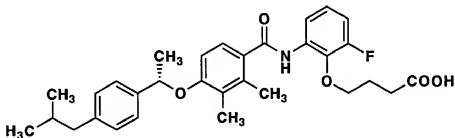
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.31 (1H, d), 7.87 (1H, br. s), 7.25 (2H, d), 7.17 (1H, d), 7.10 (2H, d), 6.79 (1H, d), 6.68 (1H, s), 6.61 (1H, d), 5.32 (1H, q), 4.05 (2H, t), 2.4 (7H,

m), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.09 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.63 (3H, d), 0.88 (6H, d)。

### 実施例 1 (3)

- 4 - (2 - (4 - (1 S) - 1 - (4-イソブチルフェニル) エトキシ) -  
5 2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ) -6-フルオロフェノキシ) ブタン酸

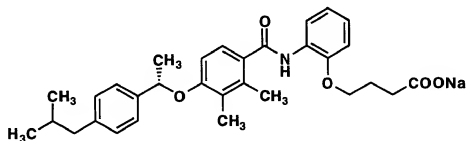


TLC: Rf 0.50 (メタノール：クロロホルム=1：10)；

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.25 (1H, br), 8.03 (1H, brs), 7.25 (2H, d), 7.15 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.01 (1H, dt, J=5.8, 8.2Hz), 6.81 (1H, ddd, J=1.8, 8.4, 11.4Hz), 6.61 (1H, d), 5.33 (1H, q), 4.17 (2H, t), 2.50 (2H, t), 2.44 (2H, d), 2.40 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.04 (2H, qu), 1.84 (1H, m), 1.63 (3H, d), 0.88 (6H, d)。

### 15 実施例 2

- 4 - (2 - (4 - (1 S) - 1 - (4-イソブチルフェニル) エトキシ) -  
2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ) フェノキシ) ブタン酸・ナトリウム塩



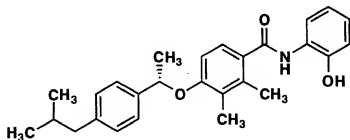
実施例 1 で製造した化合物 (980 mg) をエタノール (4.3 ml) に加熱溶解し、  
 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.95 当量) を加えて、濃縮した。残留物にエタノールを加えて共沸を行ない、一晚減圧乾燥を行なった。残留物をエタノール (4.3 ml) に加熱溶解し、ヘキサン (11 ml) を加えて、室温で 16 時間放置後、ろ過を行ない、ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (834 mg) を得た。

TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル: 酢酸 = 30: 20: 1);

- 10 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.95 (1H, d), 7.32-6.80 (8H, m), 6.71 (1H, d), 5.42 (1H, q), 4.05 (2H, t), 2.50-2.25 (10H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.62 (3H, d), 0.88 (6H, d)。

#### 参考例 2

- 15 N- (2-ヒドロキシフェニル) -2, 3-ジメチル-4- ( (1S) -1- (4-イソブチルフェニル) エトキシ) ベンズアミド

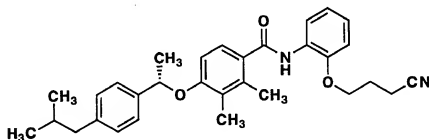


- 参考例 1 で製造した化合物 (5 g) およびジメチルホルムアミド (1.5 ml) をテトラヒドロフラン (12 ml) に溶解し、窒素気流下、0℃でチオニルクロリド (1.3 ml) を滴下し、0℃で 50 分間攪拌した。2-ヒドロキシアニリン (2.0 g) およびトリエチルアミン (9.2 ml) のテトラヒドロフラン (50 ml) に、0℃で、上記酸塩化物の溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル=50：1) で精製し、
- 10 標題化合物 (3.95 g) を得た。

### 参考例 3

N-(2-(3-シアノプロポキシ)フェニル)-2,3-ジメチル-4-((1S)-1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ)ベンズアミド

15



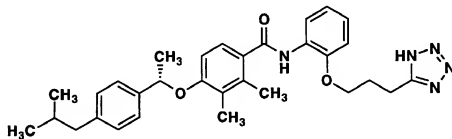
- 参考例 2 で製造した化合物 (659 mg)、4-ブロモプロチロニトリル (0.24 ml) および炭酸カリウム (655 mg) の 2-ブタノン (6 ml) 溶液を 100℃
- 20 で 4 時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を混合溶媒 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で再結晶し、下記物性値を有する標題化合物 (448 mg) を得た。

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (1H, m), 7.90 (1H, br.s), 7.30-7.00 (7H, m), 6.90 (1H, m), 6.60 (1H, d, J = 9Hz), 5.35 (1H, q, J = 6.5Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.5Hz), 2.55-2.40 (7H, m), 2.30 (3H, s), 2.15 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.65 (3H, d, J = 6.5Hz), 0.90 (6H, d, J = 6Hz)。

### 実施例 3

N - (2 - (3 - (テトラゾール-5-イル) プロポキシ) フェニル) - 2, 3-ジメチル-4 - ( (1S) -1 - (4-イソブチルフェニル) エトキシ) ペンズアミド



- 参考例 3 で製造した化合物 (280 mg)、アジ化ナトリウム (760 mg) およ  
 15 び塩化アンモニウム (760 mg) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を 100℃  
 で 2 時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、氷水を加え、酢酸エチル  
 で抽出した。抽出液を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸  
 マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 20 ィー (クロロホルム: メタノール=50:1) で精製し、下記物性値を有する本発  
 明化合物 (150 mg) を得た。

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (2H, br), 7.30-7.05 (6H, m), 6.95 (1H, dd, J = 8, 8Hz),

6.80 (1H, d, J = 8Hz), 6.55 (1H, d, J = 8Hz), 5.30 (1H, q, J = 6.5Hz), 3.80 (2H, t, J = 6.5Hz), 3.00 (2H, t, J = 6.5Hz), 2.45 (5H, m), 2.30-2.15 (5H, m), 1.85 (1H, m), 1.65 (3H, d, J = 6.5Hz), 0.95 (6H, d, J = 6.5Hz)。

#### 5 実施例 4

##### P P A R $\gamma$ アゴニスト活性の測定

##### 1) ヒト P P A R $\gamma$ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母 One-ハイブリッド、または Two-ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

- 10 チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TK プロモーターをもつ pTK  $\beta$  (クロンテック社、カタログ No. 6179-1) から必要最小のプロモーター活性として TK プロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発
- 15 現ベクター pTK-Luc を作成した。TK プロモーター上流に酵母の基本転写因子である Gal 4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返し返したエンハンサー配列を挿入し、4×UAS-TK-Luc を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

- 20 配列番号 1 : Gal 4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'T(CGACGGAGTACTGTCTCCG)x4 AGCT-3'

酵母 Gal 4 蛋白の DNA 結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒト

P P A R  $\gamma$  受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現す

- 25 べるベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとしてプロモータ

ー・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

- G a l 4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流にヒトPPAR $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域をコードするDNAがフレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2 (商品名)のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端にはSV40 T-antigen 由来の核移行シグナル、A l a P r o L y s L y s L y s A r g L y s V a l G l y (配列番号2)を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエビトープタグシークエンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエビトープ、T y r P r o T y r A s p V a l P r o A s p T y r A l a (配列番号3)と翻訳停止コドンに順に配するよ
- うなDNA配列とした。

- ヒトPPAR $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、
- 15 R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)参照)、M. E. Green ら (Gene Expression, 4, 281 (1995)参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992)参照) に記載されたヒトPPAR受容体の構造比較から、

- ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: S e r 176-T y r 478 (ヒトPPAR $\gamma$  1
- 20 受容体、ヒトPPAR $\gamma$  2受容体ではS e r 204-T y r 506に相当し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失したG a l 4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。

- 25 2) ヒトPPAR $\gamma$  受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いた CV-1 細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に牛胎児血清 (GIBCO BRL 社、カタログ No. 26140-061) を終濃度 10 % になるように添加し、さらに終濃度 50 U/ml のペニシリン G と 50  $\mu$ g/ml の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5 % 炭

5 酸ガス中、37℃で培養した。

レポーター遺伝子、Gal4-PPAR 発現ベクターの両 DNA を宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め 10 cm dish に  $2 \times 10^6$  cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地 10 ml を加えた。レポーター遺伝子 10  $\mu$ g、Gal4-PPAR 発現ベクター 0.5  $\mu$ g と LipofectAMINE (商品名、GIBCO BRL 社、カタログ No. 18324-012) 50  $\mu$ l をよく混和し、上記培養 dish に添加した。37℃で培養を 5～6 時間続け、10 ml の透析牛胎児血清 (GIBCO BRL 社、カタログ No. 26300-061) 20 % を含む培地を加えた。37℃で一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分散させ、8000 cells/100 ml DMEM 10 % 透析血清/well の細胞密度で 96 穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が附着したとき、検定濃度の 2 倍濃度を含む本発明化合物の DMEM 10 % 透析血清溶液 100  $\mu$ l を添加した。37℃で 42 時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

20 なお、本実験で、PPAR $\alpha$  に対して、既に血糖降下剤として上市されている、陽性対照化合物 トログリタゾン (Cell, 83, 863 (1995), Endocrinology, 137, 4189 (1996) および J. Med. Chem., 39, 665 (1996) 参照) 10  $\mu$ M 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの本発明化合物の相対活性を表 1 に示した。さらに、有望化合物に対しては、3 回実施して再現性を検討し、また、用量依存性の有無を確認した。

25



表 1

化合物番号	陽性対照化合物（トログリタゾン） の活性を 1 とした場合の相対活性
化合物 1	0.33
化合物 2	0.09
化合物 3	0.22
化合物 4	0.74
化合物 5	0.15
化合物 6	0.12
実施例 1 (1) で 製造された化合物	1.10
実施例 2 で 製造された化合物	1.00
実施例 3 で 製造された化合物	1.55

## 実施例 5

血糖および血中脂質の低下作用

- 5 C57BL/KsJ-db/db マウス (10 匹) を 8 週齢で入荷後、2 週間の予備飼育を行なった後、実験を開始した。実験開始当日 (0 日)、尾静脈から採血し、血糖値、体重に基づく群分けを行ない、翌日より 14 日間連続で本発明化合物を 1 日 1 回、経口投与 (100 mg/k g/day) を行ない、経口的 (4 日目、7 日目、11 日目、14 日目) に採血し、血糖値を測定した。結果を表 2 に示す。実験最終日
- 10 (15 日目) には、エーテル麻酔下で腹部大静脈より全採血して血中脂質 (遊離脂肪酸 (FFA)、トリグリセライド (TG)) を測定した。結果を表 3 に示す。

表 2

	血糖値 (mg/dl)				
	0 日	4 日	7 日	1 0 日	1 4 日
コントロール	628±70	595±86	572±64	617±46	633±76
実施例 2 で 製造された 化合物 (100mg/kg/day)	628±55	438±93*	389±123**	384±137**	387±147**

\*: p&lt;0.05 vs コントロール (1群10匹)

\*\*: p&lt;0.01 vs コントロール (1群10匹)

表 3

	FFA (mg/dl)	TG (mg/dl)
コントロール	646±124	79±25
実施例 2 で 製造された化合物 (100mg/kg/day)	375±166**	53±23

\*\*: p&lt;0.01 vs コントロール (1群10匹)

5

## [製剤例]

## 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

10 分を含有する錠剤100錠を得た。

・ 4- (2- (4- (1S) -1- (4-イソブチルフェニル) エトキシ)  
-2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ) フェノキシ) ブタン酸・ナトリウム塩

	..... 10.0 g
・線維素グリコール酸カルシウム（崩壊剤）	..... 0.2 g
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	..... 0.1 g
・微結晶セルロース	..... 9.7 g

5

製剤例 2

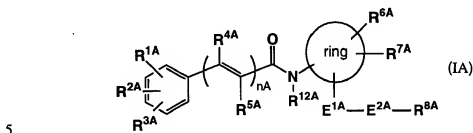
以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつ、アンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中、20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

10	・ 4 - (2 - (4 - ( (1 S) - 1 - (4 - イソブチルフェニル) エトキシ) - 2, 3 - ジメチルベンゾイルアミノ) フェノキシ) ブタン酸・ナトリウム塩	..... 2 g
	・ マンニト	..... 5 g
	・ 蒸留水	..... 1000 ml

15

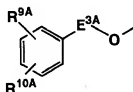
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (IA)



(式中、R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>およびR<sup>3A</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>1</sub>～8アルキル基、C<sub>1</sub>～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基または一般式

10



(式中、R<sup>9A</sup>およびR<sup>10A</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>1</sub>～8アルキル基、C<sub>1</sub>～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基、-C<sub>1</sub>～4アルキレン-C<sub>3</sub>～8シクロアルキル基、またはニトロ基を表わし、E<sup>3A</sup>はC<sub>1</sub>～4アルキレン基を表わす。)を表わし、R<sup>4A</sup>およびR<sup>5A</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>～4アルキル基を表わし、

R<sup>6A</sup>およびR<sup>7A</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>1</sub>～8アルキル基、C<sub>1</sub>～8アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、C<sub>3</sub>～8シクロア

20

ルキル基、 $-C_{1\sim4}$ アルキレン- $C_{3\sim8}$ シクロアルキル基、またはニトロ基を表わし、

$R^{8A}$ は $COOR^{11A}$ 基（基中、 $R^{11A}$ は水素原子または $C_{1\sim4}$ アルキル基を表わす。）または1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

5  $E^{1A}$ は酸素原子または硫黄原子を表わし、

$E^{2A}$ は $C_{1\sim8}$ アルキレン基を表わし、



10 はベンゼン環またはピリジン環を表わし、

$R^{12A}$ は水素原子または $C_{1\sim4}$ アルキル基を表わし、

$nA$ は0または1を表わす。）で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ 型制御剤。

15

2. 請求の範囲1に記載の一般式(I A)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する血糖降下剤。

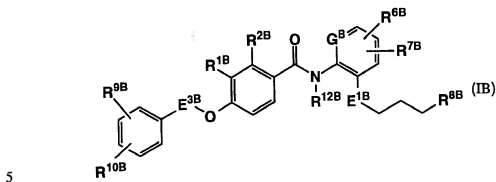
3. 請求の範囲1に記載の一般式(I A)で示される化合物、それらの非毒

20 性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する脂質低下剤。

4. 請求の範囲1に記載の一般式(I A)で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する糖尿病、肥満、シンドロームX、抗コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血

症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症の予防および／または治療剤。

# 5. 一般式 (I B)



(式中、 $R^{1B}$ および $R^{2B}$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはニトロ基を表わし、

- 10  $R^{6B}$ 、 $R^{7B}$ 、 $R^{9B}$ および $R^{10B}$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C1\sim8$ アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シクロブチルメチル基、またはニトロ基を表わし、

$R^{8B}$ は $COOR^{11B}$ 基(基中、 $R^{11B}$ は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)または $1H$ -テトラゾール-5-イル基を表わし、

- 15  $E^{1B}$ は酸素原子または硫黄原子を表わし、

$E^{3B}$ は $C1\sim4$ アルキレン基を表わし、

$G^B$ は窒素原子または炭素原子を表わし、

$R^{12B}$ は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。

ただし、

- 20 1)  $R^{8B}$ が $COOR^{11B}$ を表わし、かつ $G^B$ が炭素原子を表わし、かつ $R^{6B}$ および $R^{7B}$ が同時に水素原子を表わし、かつ $R^{12B}$ が水素原子を表わし、か

つ  $R^{1B}$  および  $R^{2B}$  が同時にメチル基または塩素原子を表わすとき、 $R^{9B}$  および  $R^{10B}$  は  $C5 \sim 8$  アルキル基、 $C1 \sim 8$  アルコキシ基、またはニトロ基を表わす。

- 2)  $G^B$  が炭素原子を表わし、かつ  $R^{6B}$  および  $R^{7B}$  のどちらか一方が水素原子を表わし、もう一方が水素原子、 $C1 \sim 6$  アルキル基、 $C1 \sim 6$  アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基を表わすとき、 $R^{1B}$  および  $R^{2B}$  は水素原子を表わさない。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

- 10 6. 化合物が、

(1)  $4 - (2 - (4 - ((1S) - 1 - (4\text{-イソブチルフェニル}) \text{ エトキシ}) - 2, 3\text{-ジメチルベンゾイルアミノ}) \text{ ピリジン} - 3\text{-イルオキシ}) \text{ ブタン酸、}$

(2)  $4 - (2 - (4 - ((1S) - 1 - (4\text{-イソブチルフェニル}) \text{ エトキシ}) - 2, 3\text{-ジメチルベンゾイルアミノ}) - 5\text{-メチルフェノキシ}) \text{ ブタン酸、}$

- 15 (3)  $4 - (2 - (4 - ((1S) - 1 - (4\text{-イソブチルフェニル}) \text{ エトキシ}) - 2, 3\text{-ジメチルベンゾイルアミノ}) - 6\text{-フルオロフェノキシ}) \text{ ブタン酸、}$

(4)  $N - (2 - (3 - (\text{テトラゾール} - 5\text{-イル}) \text{ プロポキシ}) \text{ フェニル}) - 2, 3\text{-ジメチル} - 4 - ((1S) - 1 - (4\text{-イソブチルフェニル}) \text{ エトキシ}) \text{ ベンズアミド、}$

- 20 またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲5に記載の化合物。

## 配列表

## Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Control agent of peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  type

<130> ONF-2747PCT

<150> JP 9-214960

<151> 1997-08-08

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt acgtctctcc gcgacggagt acgtctctcc gcgacggagt acgtctctcc 60  
gcgacggagt acgtctctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2



Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03484

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.C1 <sup>6</sup> A61K31/165, A61K31/195, A61K31/215, A61K31/41, A61K31/44, C07C235/56, C07D213/75 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.C1 <sup>6</sup> A61K31/165, A61K31/195, A61K31/215, A61K31/41, A61K31/44, C07C235/56, C07D213/75 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	WO, 86/05779, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 9 October, 1986 (09. 10. 86) & EP, 218728, A1 & JP, 62-502685, A & JP, 63-159342, A & US, 4994479, A & US, 5116853, A & US, 5140046, A	5/ 1-4, 6
Y/ A	WO, 92/18132, A1 (MERCK & CO., INC.), 29 October, 1992 (29. 10. 92), Particularly, page 269, formula (e), page 272, formula (f) (Family: none)	5/ 1-4, 6
Y/ A	EP, 294035, A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 7 December, 1988 (07. 12. 88) & JP, 1-139558, A & US, 4935240, A	5/ 1-4, 6
Y/ A	JP, 5-140062, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 8 June, 1993 (08. 06. 93) (Family: none)	5/ 1-4, 6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 9 November, 1998 (09. 11. 98)		Date of mailing of the international search report 17 November, 1998 (17. 11. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03484

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of inventions as set forth in claims 1 to 4 relates to medicinal compositions typified by  $\gamma$ -type regulators for peroxisome proliferator-activated receptor containing as the active ingredient amide derivatives represented by the general formula (IA) as set forth in claim 1, nontoxic salts thereof, or hydrates of the same.

The group of inventions as set forth in claim 5 and 6 relates to compounds represented by the general formula (IB) as set forth in claim 5 wherein the substituents in the amide derivatives represented by the above general formula (IA) are restricted, nontoxic salts thereof, or hydrates of the same per se.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03484

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

When the disclosure in the description is taken into consideration concerning the reason why the group of inventions as set forth in claims 5 and 6 relates to specific compounds of the general formula (IB) wherein the substituents in the above general formula (IA) are restricted, it appears that the applicant asserts that the compounds represented by the general formula (IB) are novel ones while the compounds represented by the general formula (IA) excluding the above ones are publicly known ones. Accordingly, it appears that the disclosure of claims 1 to 4 involves two inventive concepts, i.e., "invention relating to the use of novel compounds" and "invention of the novel use of publicly known compounds". Moreover, the group of compounds represented by the general formula (IB) as set forth in claim 5 does not appear to provide an idea of a novel fundamental structure from the viewpoint of the prior art. Such being the case, the group of inventions as claimed in claims 1 to 4 and the group of inventions as claimed in claims 5 and 6, and the four compounds as claimed in claim 6 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03484

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	JP, 1-156950, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 June, 1989 (20. 06. 89) & EP, 291245, A1 & US, 4980372, A	5/ 1-4, 6
A	WO, 96/40128, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES), 19 December, 1996 (19. 12. 96) & EP, 831818, A2	1-4, 5-6
A	WO, 96/33724, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES), 31 October, 1996 (31. 10. 96) & EP, 822818, A1	1-4, 5-6
A	WO, 96/23884, A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 8 August, 1996 (08. 08. 96) & EP, 809697, A2	1-4, 5-6

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03484

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>A</sup> A61K31/165, A61K31/195, A61K31/215, A61K31/41, A61K31/44, C07C235/56, C07D213/75

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>A</sup> A61K31/165, A61K31/195, A61K31/215, A61K31/41, A61K31/44, C07C235/56, C07D213/75

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	WO, 86/05779, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 9. 10月. 1986 (09. 10. 86) & EP, 218728, A1 & JP, 62-502685, A & JP, 63-159342, A & US, 4994479, A & US, 5116853, A & US, 5140046, A	5/ 1-4, 6
Y/ A	WO, 92/18132, A1 (MERCK & CO., INC.) 29. 10月. 1992 (29. 10. 92) 特に、第269頁 (e) 及び第272頁 (f) の式 (ファミリーなし)	5/ 1-4, 6
Y/ A	EP, 294035, A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 7. 12月. 88 (07. 12. 88) & JP, 1-139558, A & US, 4935240, A	5/ 1-4, 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般の技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 11. 98

国際調査報告の発送日

17.11.98

国際調査機関の名称及びて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

電話番号 03-3581-1101 内線 3454



4C

9455

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至4記載の発明は、その請求の範囲1における一般式（IA）で示されるアミド誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体γ型制御剤をはじめとする医薬組成物に係るものである。

請求の範囲5及び6記載の発明は、上記一般式（IA）で示されるアミド誘導体のうち置換基を限定した請求の範囲5における一般式（IB）で示される化合物、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物自体に係るものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部ののみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第II欄の続き)

請求の範囲5及び6において、上記一般式(I A)より置換基を限定した一般式(I B)の特定化合物の発明とされている理由について、明細書の記載を参酌するに、一般式(I B)で示されるものは新規化合物であり、それ以外の一般式(I A)に含まれる化合物は公知化合物であると出願人が主張されるものと認められ、してみれば、請求の範囲1乃至4の記載によると、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められる。また、先行技術から見ても、請求の範囲5における一般式(I B)で示される一群の化合物は、何ら新たな基本構造の概念を提供するものでもない。したがって、請求の範囲1乃至4記載の発明と請求の範囲5及び6記載の発明、及び、請求の範囲6に記載された4つの化合物同士は、互いに単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	JP, 5-140062, A (小野薬品工業株式会社) 8. 6 月. 1993 (08. 06. 93) (ファミリーなし)	5/ 1-4, 6
Y/ A	JP, 1-156950, A (小野薬品工業株式会社) 20. 6 月. 1989 (20. 06. 89) & EP, 291245, A1 & US, 4980372, A	5/ 1-4, 6
A	WO, 96/40128, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES) 19. 12 月. 1996 (19. 12. 96) & EP, 831818, A2	1-4, 5-6
A	WO, 96/33724, A2 (THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES) 31. 10 月. 1996 (31. 10. 96) & EP, 822818, A1	1-4, 5-6
A	WO, 96/23884, A2 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 8. 8 月. 1996 (08. 08. 96) & EP, 809697, A2	1-4, 5-6